Робота на здобуття Державної премії України
в галузі науки і техніки за 2020 рік

# ІННОВАЦІЙНІ НАНОБІОТЕХНОЛОГІЇ ДЛЯ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ І ХІМІОТЕРАПІЇ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ

# Автори роботи

- **СТОЙКА Ростислав Стефанович -** член-кореспондент НАН України, доктор біологічних наук, професор, завідувач відділу регуляції проліферації клітин та апоптозу **Інституту біології клітини НАН України**
- **РИНДИЧ Алла Володимирівна** - член-кореспондент НАН України, доктор біологічних наук, професор, завідувачка відділу функціональної геноміки **Інституту молекулярної біології і генетики НАН України**
- **ФІЛОНЕНКО Валерій Вікторович** - доктор біологічних наук, професор, завідувач відділу сигнальних систем клітини **Інституту молекулярної біології і генетики НАН України**
- **ДРОБОТ Людмила Борисівна** - доктор біологічних наук, професор, завідувачка відділу сигнальних механізмів **Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України**
- **МАТИШЕВСЬКА Ольга Павлівна -** доктор біологічних наук, професор, провідна наукова співробітниця відділу науково-технічної інформації **Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України**
- **ПРИЛУЦЬКИЙ Юрій Іванович -** доктор фізико-математичних наук, професор, професор кафедри біофізики та медичної інформатики ННЦ «Інститут біології та медицини» **Київського національного університету імені Тараса Шевченка**
- **ПАНЧУК Ростислав Русланович -** доктор біологічних наук, старший науковий співробітник відділу регуляції проліферації клітин і апоптозу **Інституту біології клітини НАН України**
- **ПІРКО Ярослав Васильович -** кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, учений секретар **Державної Установи «Інститут харчової біотехнології та геноміки НАН України»**

# Мета і головні етапи роботи:

1) Пошук та ідентифікація специфічних біомаркерів нейродегенеративних та онкологічних захворювань та їх використання як діагностичних індикаторів та потенційних векторів наноносіїв. Розділи 1, 2, 3.

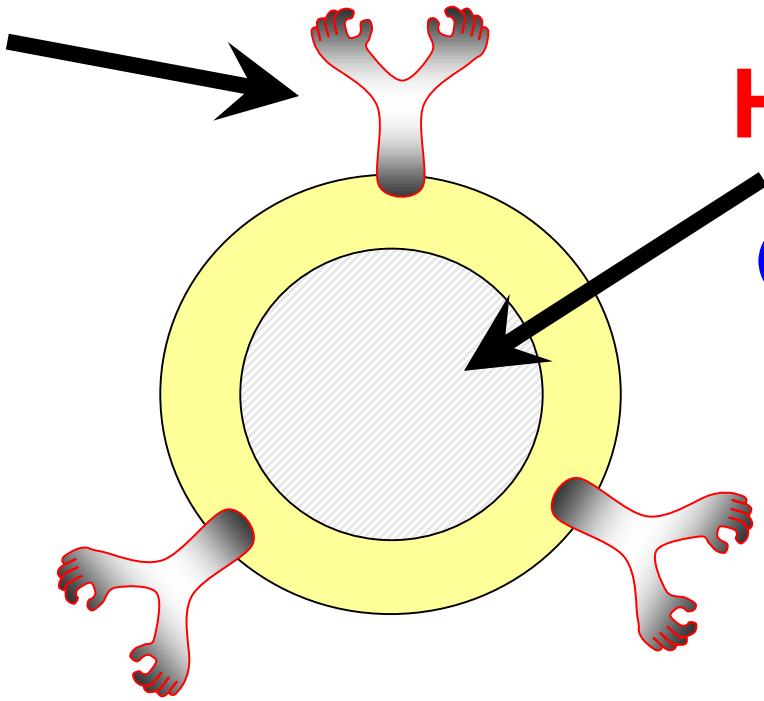
2) Дизайн і синтез зручних у використанні нано-платформ та їх застосування у хіміотерапії для знешкодження пухлинних клітин in *vitro* та *in vivo*.

Розділи 4, 5.

# Розумні (smart) системи для діагностики і хіміотерапії

**Вектор**

антитіла для розпізнавання специфічних клітин і таргетної дії на них



**Наноплатформа**

з активним елементом (ліки) та іншими корисними функціями

## Розділ 1. Виявлення біомаркерів ранніх стадій нейродегенеративних та онкологічних захворювань і створення тест-систем на основі нанокон’югатів для їх високочутливої детекції

**На генетичному та молекулярному рівнях ідентифіковано нові біомаркери низки патологічних станів людини (хвороба Альцгаймера, синдром Дауна і рак молочної залози).**

**Запропоновано використання білків інтерсектинів - ITSN1 і ITSN2 - як біомаркерів нейродегенеративних та онкологічних захворювань людини, зокрема використання білка ITSN2 як прогностичного маркера раку молочної залози.**

# Виявлення пухлино-асоційованих антигенів (ПАА) людини
## (із застосуванням технології SEREX)

**Ідентифікація ПАА карциноми грудної залози** *(метод SEREX)*

→

**Створення рекомбінантних аналогів ПАА** *(клонування в бактеріях та афінна очистка)*

→

**Широкомасштабний алогений скрининг ПАА сироватками хворих Roc-аналіз** *(Імуноферментний аналіз - ІФА)*

→

**Roc-аналіз різних комбінацій ПАА для визначення показників чутливості та специфічності в аналізі сироваток хворих**

---

**Вибір комбінації з 6-ти пухлино-асоційованих антигенів (ПАА)**

***(RAD50, NY-BR-62 , NY-CO-58, PARD3, SAP30BP, SPP1)***

***з найкращими показниками чутливості (95%) та специфічності (70%)***

***для розробки тест-системи серологічної діагностики раку грудної залози***

**Roc (receiver operating characteristic) аналіз - крива похибок.**

**Значення виявлених у роботі пухлино-асоційованих антигенів для їх ранньої діагностики та імунотерапії пухлин людини описане:**

**Патент США: US 9,701,755 B2, July 11, 2017 «Membrane transporter NAPI2B (SLC34A2) epitope for antibody therapy, antibodies directed thereto, and target for cancer therapy».**

## Розділ 3. Інноваційні клітинні біотехнології для оцінювання ефективності нових протипухлинних та анти-метастатичних препаратів для вибіркового знищення ракових стовбурових клітин

**Встановлено, що адаптерний білок Ruk/CIN85 є важливим прогностичним маркером процесу пухлинного росту і може слугувати молекулярною мішенню для дії протипухлинних препаратів, скерованих на пригнічення пластичності аденокарциномних пухлин.**

**Одержано Патент України №130483 від 10.12.2018 «Застосування стабільних сублініій пухлинних клітин як моделі для тестування протипухлинних препаратів, скерованих на знищення ракових стовбурових клітин».**

# Наноплатформи для доставки медикаментозних препаратів, використані в цій роботі :

1) Fullerene C60 (створений в Київському національному університеті імені Тараса Шевченка у співпраці з дослідниками з Технічного Університету Ільменау (Німеччина);
2) Poly(2-oxazoline) (створений у співпраці з Університетом Вюрцбурга (Німеччина) і досліджений в Інституті біології клітини НАН України.

# Розділ 4.

1) **Фотозбудження** фулерену $C_{60}$ і новостворених біосумісних наночастинок у хіміотерапії та діагностиці злоякісних пухлин.

2) Підвищення **ефективності дії** протипухлинних ліків за їх доставки у клітини-мішені фулереном $C_{60}$.

# Інгібування метастазування легеневої карциноми Льюїс миші нанокомплексом фулерен $C_{60}$-цисплатин

| Група тварин | Кількість метастазів пухлини у мишей | Загальний об'єм (мм³) метастазів у легені мишей | Середній об'єм (мм³) окремого метастазного вузла |
|---|---|---|---|
| Контрольна група (внутрішньочеревне введення фізрозчину), n=10 | 13 | 112±8 | 8.6±0.6 |
| Група 1 (внутрішньочеревне введення водного розчину $C_{60}$ фулерену), n=10 | 7 | 30±2* | 4.3±0.3* |
| Група 2 (внутрішньочеревне введення цисплатину), n=10 | 12 | 48±3* | 4.0±0.3* |
| Група 3 (внутрішньочеревне введення нанокомплексу $C_{60}$-цисплатин), n=10 | 9 | 28±2* | 3.1±0.2* |

*P<0,05 – порівняно з контрольною групою

## У роботі також розроблено оригінальні методи

Нековалентної біологічно сумісної функціоналізації вуглецевих нанотрубок для їх використання для перенесення таргетних біомолекул, зокрема ДНК, в клітини-мішені.

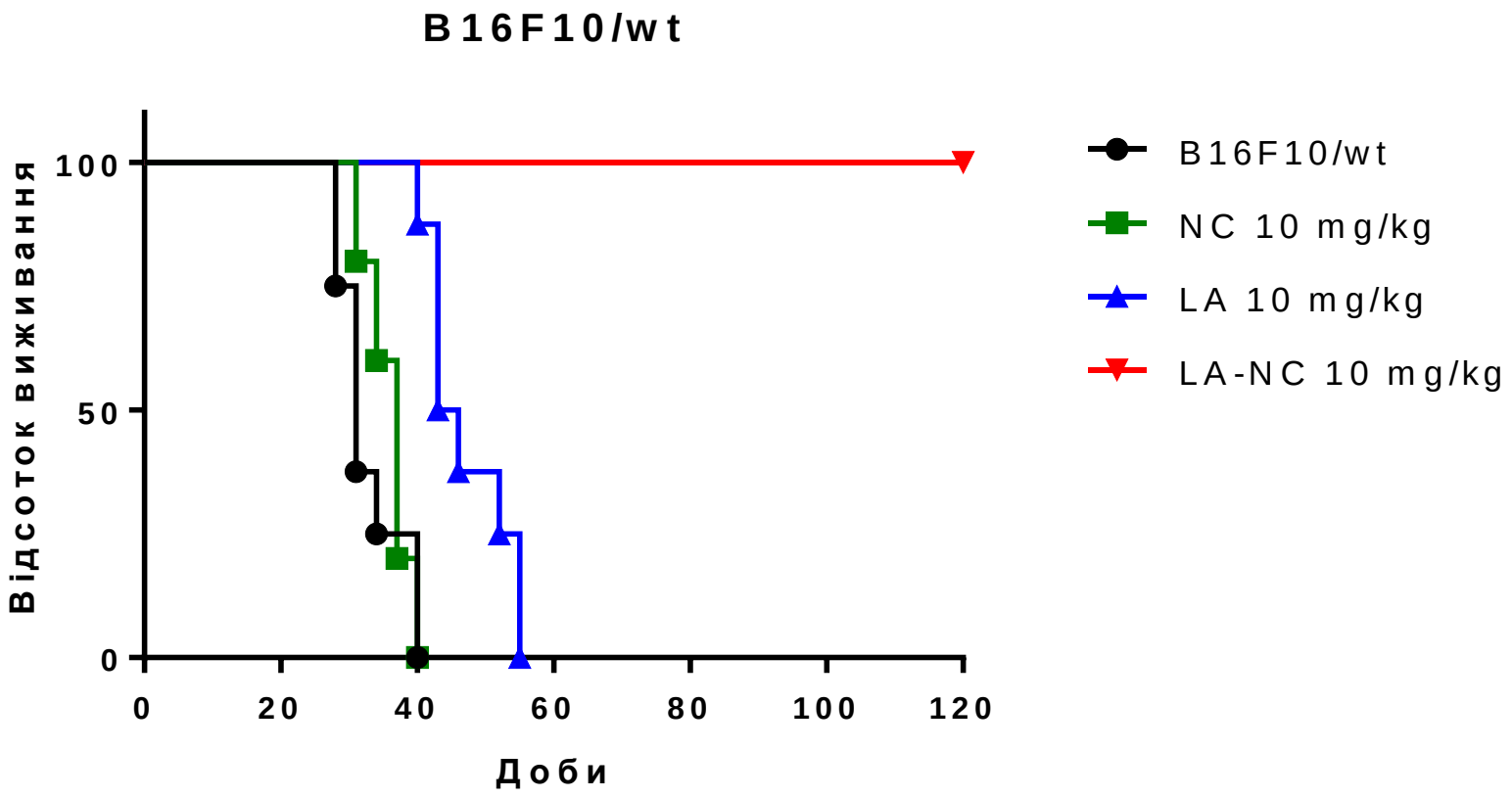
Оригінальну біотехнологію фітохімічних ємностей (екстракти з рослин, міцелію грибів), що дозволила синтезувати біметалічні наночастинки Ag/Au і квантові точкові наночастинки $Ag_2S$, придатні для візуалізації субклітинних структур пухлинних клітин.

## Розділ 5.

## Іммобілізація водонерозчинного антибіотика ландоміцину А (ЛА) на біосумісному нанополімері на основі полі-2-оксазоліну :

1) підвищує ефективність терапевтичної дії ЛА;
2) зменшує негативні побічні ефекти його дії в організмі,
3) забезпечує здатність долати множинну медикаментозну резистентність злоякісних клітин;
4) забезпечує водорозчинність ЛА.

# Показник виживання мишей з меланомою B16 за дії ландоміцину А у вільній формі та в комплексі із полі-2-оксазоліновим носієм




**NB:** Лікування тварин-пухлиноносіїв доксорубіцином у аналогічній дозі призводила до їх загибелі на 45-50 день після інокуляції пухлини, хоча меланома B16 володіє природною стійкістю до доксорубіцину внаслідок надекспресії Р-глікопротеїну

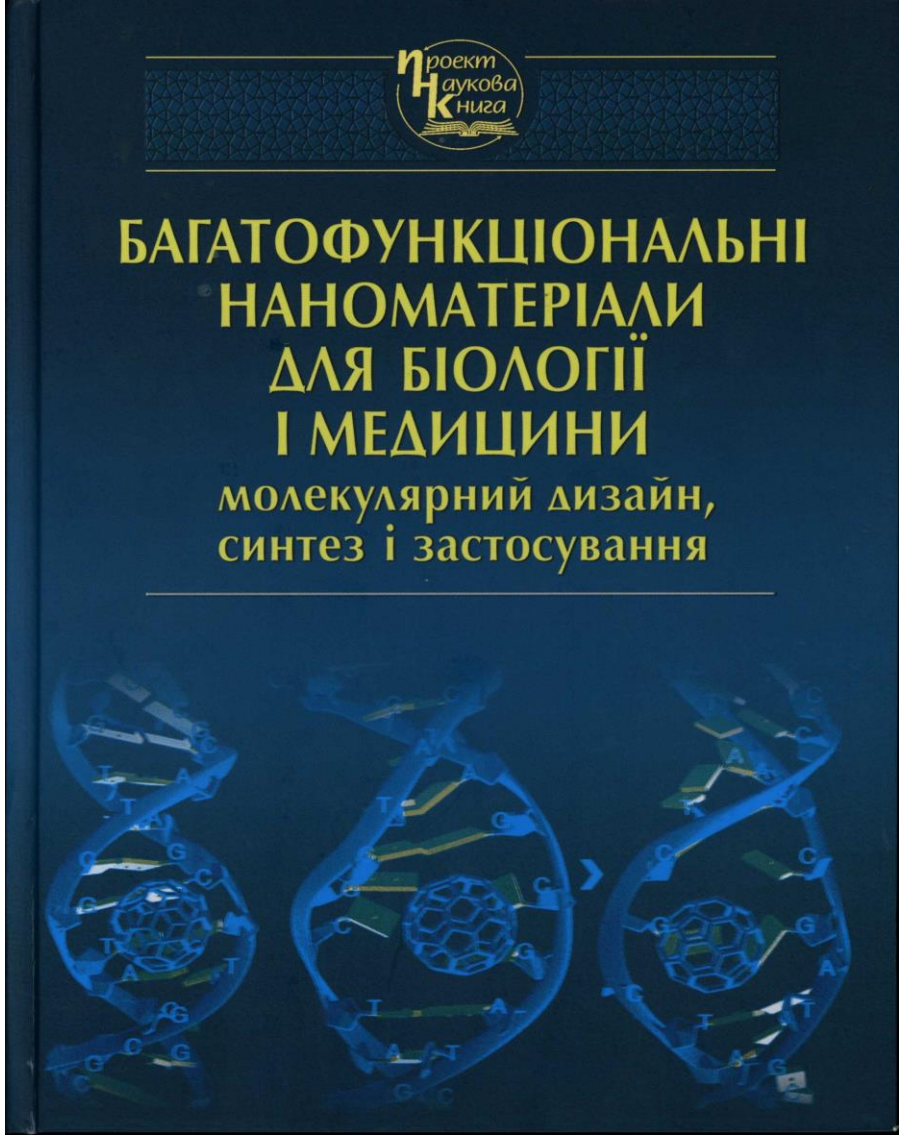
# Основні висновки за результатами роботи

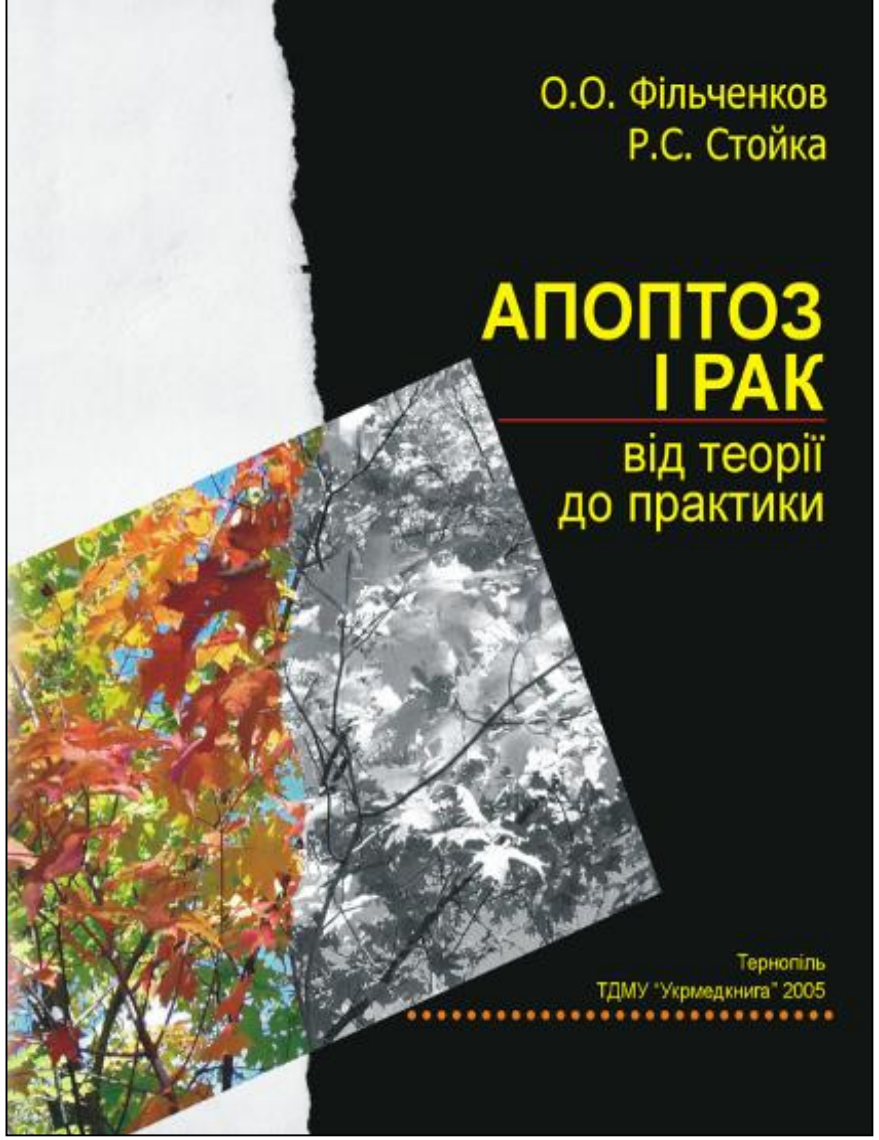
У роботі «ІННОВАЦІЙНІ НАНОБІОТЕХНОЛОГІЇ ДЛЯ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ І ХІМІОТЕРАПІЇ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ», що подається на здобуття Державної премії України в галузі науки і техніки:

1) обгрунтовані засади для створення і впровадження нових вітчизняних інноваційних нанобіотехнологій, здатних підвищити ефективність діагностики нейродегенеративних та онкологічних захворювань;
2) суттєво підвищено ефективність дії протипухлинних препаратів шляхом їх включення до складу біосумісних наноматеріалів, здатних замінити відповідні імпортні препарати, малодоступні в Україні через їх високу ціну.

# Матеріали роботи представлені

- в 5-ти монографіях, 40 розділах монографій, у т.ч. 16-ти виданих за кордоном. Опубліковано 471 статтю у журналах бази даних Scopus (294 статті у міжнародних журналах) із сумарним імпакт-фактором 835, сумарний індекс Гірша – 39 (Scopus), кількість цитувань – 6279 (Scopus), 5174 (Web of Science), 9834 (Google Scholar).
- Матеріали роботи також містяться у 20-ти Патентах, у т.ч. Патенті США і 14-ти патентах України на винахід.
- У рамках роботи виконано 80 науково-дослідних проектів, у т.ч. 28 проектів з міжнародним фінансуванням, захищено 6 докторських і 59 кандидатських дисертацій.




**Під редакцією члена-кореспондента НАН України Стойки Р.С.** Наукова Думка, Київ, 2017. 364 с.

**О.О. Фільченков, Р.С. Стойка**
**Апоптоз і рак: від теорії до практики.**
УкрМедКнига, Тернопіль. 2006. 524 с.

# Практична цінність роботи

За розрахунками перспективності представленої інноваційної розробки вартість імпортозаміщення при переході на розроблений інноваційний протипухлинний засіб для фармакотерапії злоякісних новоутворень становить 1 млн. 564 тис. доларів США на рік.

Виконання авторами роботи 28-ми грантів із міжнародним фінансуванням дозволило залучити в бюджет України кошти міжнародних фундацій у сумі, еквівалентній 28,0 млн. грн.